

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 732 894

②1 N° d'enregistrement national :

95 04448

⑤1 Int Cl⁹ : A 61 K 31/135, 31/195, 31/40

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13.04.95.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 18.10.96 Bulletin 96/42.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SANOFI SOCIETE ANONYME —
FR.*

⑦2 Inventeur(s) : BOULOUX CYRIL JACQUES,
MANARA LUCIANO et BLOOM STEPHEN ROBERT.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : CABINET BEAU DE LOMENIE.

⑤4 NOUVELLE UTILISATION DE COMPOSES AGONISTES BETA9-ADRENERGIQUES.

⑤7 La présente invention se rapporte à l'utilisation de
composés agonistes β -adrénergiques pour la préparation
de médicaments capables d'induire la libération de l'hormone
GLP-1, de l'anglais "glucagon-like peptide".

FR 2 732 894 - A1



La présente invention se rapporte à l'utilisation de composés agonistes β_3 -adrénergiques pour la préparation de médicaments capables d'induire la libération de l'hormone GLP-1, de l'anglais "glucagon-like peptide".

L'hormone GLP-1 est une molécule endogène qui a été récemment découverte et dont l'activité règle plusieurs mécanismes, comme décrit par Jens Juul Holst, *Gastroenterology*, 1994, 107 : 1848-1855.

La recherche de composés actifs oralement, capables d'augmenter les taux de GLP-1, est souhaitée par cet auteur.

Il est connu que l'isoprotérenol, composé β_1 et β_2 -agoniste, provoque la libération de GLP-1 (P. Plaisancie et al., *Endocrinology*, 1994, 135(5) : 2398-2403).

Il a été maintenant trouvé que les composés β_3 -agonistes sont en mesure de stimuler la libération de GLP-1 chez les mammifères, notamment chez l'homme.

La présente invention concerne donc l'utilisation de composés agonistes β_3 -adrénergiques pour la préparation de médicaments aptes à augmenter les taux de GLP-1.

Des composés agonistes des récepteurs β_3 (ou β -atypiques) sont décrits par exemple dans EP 6735, 21636, 23385, 25331, 28105, 29320, 40000, 40915, 51917, 52963, 61907, 63004, 66351, 68669, 70133, 70134, 82665, 89154, 91749, 94595, 95827, 99707, 101069, 102213, 139921, 140243, 140359, 142102, 146392, 164700, 170121, 170135, 171519, 171702, 182533, 185814, 196849, 198412, 210849, 211721, 233686, 236624, 254532, 254856, 262785, 300290, 303546, 328251, 345591, 383686, 386603, 386920, 436435, 455006, 500443, 565317, 608568, 611003; GB 2133986; WO 84/00956, 84/03278, 84/04091, 90/13535, 92/18461; US 4,391,826, 4,585,796, 5,321,036; DE 900983; JP 86-145148.

Des composés β_3 -agonistes particulièrement avantageux sont indiqués ci-après:

- N-[2-(4-carbométhoxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine (BRL 35135);
- N-[2-(4-carboxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)-éthanamine (BRL 37344);
- DL-thréo-3-(3,4-dihydroxyphényl)-N-[3-(4-fluorophényl)propyl]sérine pyrrolidine amide (SM 11044);
- 5,6,7,8-tétrahydro-7-[(2-hydroxy-2-phényléthyl)amino]-2-naphthalénol;
- 2-[(7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphth-2-yl)amino]-1-[3-chlorophényl]éthanol;
- 7-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthalénol;
- N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphth-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine (SR 58611);

- acide {7-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthylamino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-yloxy}acétique;
- acide {(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthylamino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-yloxy}acétique;
- 5 - chlorhydrate de N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
- chlorhydrate de N-[(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
- acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique (CL 316243) et son sel disodique;
- 10 - ester diméthylque de l'acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;
- ester diéthylique de l'acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;
- 15 - ester diisopropylique de l'acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;
- acide (R,S)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;

le composé SR 58611 étant particulièrement préféré.

- 20 L'effet vis-à-vis de l'hormone GLP-1 a été mis en évidence à l'aide d'essais effectués chez l'homme en administrant par voie orale différentes doses du composé β_3 -agoniste à tester et en mesurant, à intervalles de temps déterminés, les taux de l'hormone GLP-1 chez les sujets traités avec le composé et avec placebo.

- 25 Les mesures prises ont été évaluées par analyse statistique en prenant comme taux de base les mesures faites à l'heure du repas.

L'hormone GLP-1 augmente de manière significative pour toutes les mesures faites après le repas dans tous les sujets traités (placebo et β_3 -agoniste), mais chez les sujets traités avec le β_3 -agoniste, on observe une augmentation post-prandiale de la GLP-1 beaucoup plus importante que dans les sujets traités avec placebo.

- 30 Compte-tenu des résultats obtenus, les composés β_3 -agonistes peuvent bien être employés dans la préparation de médicaments destinés au traitement et/ou à la prophylaxie des états pathologiques où l'augmentation des taux de l'hormone GLP-1 peut être considérée comme bénéfique.

- 35 Ces médicaments sont par exemple indiqués dans le traitement et/ou la prophylaxie des altérations de la glycémie, pour stimuler la sécrétion d'insuline, ou pour inhiber la gluconéogenèse par l'inhibition de la sécrétion du glucagon.

Lesdits médicaments peuvent également être indiqués dans les troubles de la sécrétion et de la motilité gastrointestinale notamment dans les altérations de la vidange et de la sécrétion gastrique.

5 Selon un aspect préféré, la présente invention concerne l'utilisation de la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphth-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine (SR 58611) pour la préparation de médicaments aptes à augmenter les taux de l'hormone GLP-1.

10 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode pour augmenter les taux de l'hormone GLP-1 qui prévoit l'administration à un mammifère, notamment à l'être humain, d'un composé agoniste du récepteur β_3 -adrénergique.

Pour l'administration en tant que médicaments les composés β_3 -agonistes, seuls ou en association avec d'autres principes actifs opportuns, sont formulés en compositions pharmaceutiques.

15 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou rectale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des susdites affections. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés éventuel-
20 lement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions sous suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale.

25 Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

30 On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

35 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de

mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

La dose par jour chez l'homme varie selon la puissance du composé, les caractéristiques du sujet et la gravité des affections à traiter. Généralement la dose est comprise entre 0,01 et 30 mg par kg de poids du corps, de préférence entre 0,01 et 10 mg par kg de poids du corps, notamment entre 0,1 et 5 mg par kg de poids du corps.

Cette dose peut être éventuellement subdivisée pendant la journée en 2, 3 ou 4 administrations. De préférence le principe actif est formulé en unités de dosage contenant de 0,1 à 400 mg, et préféablement de 0,5 à 100 mg de principe actif en combinaison avec un support pharmaceutique.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé agoniste du récepteur β_3 -adrénergique pour la préparation de médicaments aptes à augmenter les taux de l'hormone GLP-1.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments destinés au traitement et/ou à la prophylaxie des états pathologiques où l'augmentation des taux de l'hormone GLP-1 peut être considérée comme bénéfique.
3. Utilisation selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments à effet inhibiteur de la gluconéogenèse.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé agoniste du récepteur β_3 -adrénergique est la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphth-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine.
5. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé agoniste du récepteur β_3 -adrénergique est choisi parmi le groupe qui consiste en
 - N-[2-(4-carbométhoxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
 - N-[2-(4-carboxyméthoxyphényl)-1-méthyléthyl]-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)-éthanamine;
 - DL-thréo-3-(3,4-dihydroxyphényl)-N-[3-(4-fluorophényl)propyl]sérine pyrrolidine amide;
 - 5,6,7,8-tétrahydro-7-[(2-hydroxy-2-phényléthyl)amino]-2-naphtalénol;
 - 2-[(7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphth-2-yl)amino]-1-[3-chlorophényl]éthanol;
 - 7-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtalénol;
 - acide {7-[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthylamino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-yloxy}acétique;
 - acide {(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthylamino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-yloxy}acétique;
 - chlorhydrate de N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
 - chlorhydrate de N-[(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine;
 - acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique et son sel disodique;
 - ester diméthylque de l'acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylique;

- ester diéthylique de l'acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-amino]propyl]1.3-benzodioxole-2.2-dicarboxylique;
- ester diisopropylique de l'acide (R,R)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxy-éthyl]amino]propyl]1.3-benzodioxole-2.2-dicarboxylique;
- 5 - acide (R,S)-5-[2-[[2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]propyl]1.3-benzo-dioxole-2.2-dicarboxylique.

10

15

20

25

30

35

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 512763
FR 9504448

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US-A-5 106 867 (BLOOM ET AL) 21 Avril 1992 * colonne 6 - colonne 12; exemple 11 * ---	1-3,5
X	US-A-5 061 727 (BLOOM ET AL.) 29 Octobre 1991 * colonne 6 - colonne 12; revendications 54,58 * ---	1-3,5
X	CURR. OPIN. THER. PAT, vol. 3, no. 8, 1993 pages 1187-1189, * le document en entier * ---	1-3,5
X	CURR. OPIN. THER. PAT., vol. 2, no. 4, 1992 pages 349-363, R.L. DOW ET AL. 'Diabetes: new chemical entities' * page 353 - page 354 * ---	1-3,5
X	DRUG DEV. RES., vol. 32, no. 2, 1994 pages 69-76, E.E. LARGIS ET AL. 'Antidiabetic and antiobesity effects of a highly selective beta3-adrenoceptor agonist (CL 316243).' * le document en entier * ---	1-3,5
X	AM. J. CLIN. NUTR., vol. 55, no. 1, 1992 pages 252S-257S, M.A. CAWTHORNE ET AL. 'BRL 35135, a potent and selective atypical beta-adrenoceptor agonist.' * le document en entier * ---	1-3,5
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
16 Janvier 1996		Klaver, T
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 (01.82) (P04C13)

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFA 512763
FR 9504448

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DRUGS OF THE FUTURE, vol. 18, no. 6, 1993 pages 529-549, R. HOWE 'Beta-3 adrenergic agents.' * page 533 - page 542 * ---	1-3,5
X	DATABASE WPI Week 9510 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-070283 & JP-A-06 345 731 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO.), 20 Décembre 1994 * abrégé * ---	1-3
D,A	ENDOCRINOLOGY, vol. 135, no. 6, 1994 pages 2398-2403, P. PLAISANCIE ET AL 'Regulation of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion by intestinal neurotransmitters and hormones in the isolated vascularly perfused rat colon.' ---	
A	AM. J. PHYSIOL., vol. 266, no. 3pt2, 1994 pages R905-R913, C. CARPENE ET AL. 'Adrenergic lipolysis in guinea pig is not a beta-3 adrenergic response: comparison with human adipocytes.' -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
16 Janvier 1996		Klaver, T
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1503 01.92 (P04C13)